

**STELLT DIE BEHANDLUNG MIT ÖSTROGENEN
EIN ERHÖHTES STRUMARISIKO
FÜR FRAUEN DAR?**

Elisabeth Ladwig

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK INNENSTADT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR: PROFESSOR Dr. E. BUCHBORN

STELLT DIE BEHANDLUNG MIT ÖSTROGENEN
EIN ERHÖHTES STRUMARISIKO FÜR FRAUEN DAR ?

INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN
AN DER LUDWIG MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

vorgelegt von

Elisabeth Ladwig

aus Passau

1978



Mit Genehmigung des medizinischen Fachbereichs
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doiz.Dr.C.R. Pickardt
Mitberichterstatter: Prof.Dr.E. Buchborn
Dekan: Prof.Dr.W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.3.1978

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Ich habe mich sehr gern an
Ihre Frau, die ich sehr schätze,
für die Herstellung des Buches
Ihre große Mühe und Ihre
Hilfsleistung sehr geschätzt.

Es ist mir sehr lieb, dass Sie
Ihre wertvollen Beiträge
Ihre Frau, die ich sehr schätze,
Ihre große Mühe und Ihre
Hilfsleistung sehr geschätzt.

Ich habe mich sehr gern an
Ihre Frau, die ich sehr schätze,

Meiner Mutter

und
Ihre große Mühe und Ihre
Hilfsleistung sehr geschätzt.

Ich habe mich sehr gern an
Ihre Frau, die ich sehr schätze,

Mr. Lawrence Bernhard

Ich habe mich sehr gern an
Ihre Frau, die ich sehr schätze,

Mein großer Dank geht an
Frau Priv.Doiz.Dr.med.R.C.Pickardt
für die Überlassung des Themas.
Ihre große Geduld und ihre Ideen
haben mir sehr geholfen.

Zu danken habe ich auch den medizinisch-
technischen Assistentinnen
Fräulein C. Schuster und
Fräulein Th. Kubiczek.

Mein herzlicher Dank gilt auch
Frau Rennschmid für Ihre Mühen.

Herrn Arno Scholz danke ich für die
Ausfertigung der Abbildung.

Nicht zuletzt danke ich den Patientinnen
und Freundinnen, die sich mir so freund-
lich als Probandinnen zur Verfügung gestellt
haben.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

T ₃	=	Trijodthyronin
T ₄	=	Thyroxin (Tetrajodthyronin)
TBG	=	Thyroxin-bindendes Globulin
TRH	=	Thyrotropin releasing hormone
TSH	=	Thyreotropin

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<u>1.</u> <u>EINLEITUNG</u>	1
1.1. Fragestellung	2
<u>2.</u> <u>Auswahl der Probandinnen und</u> <u>Durchführung der Untersuchung</u>	3
2.1. Faktoren, die in der Anamnese berücksichtigt wurden	3
2.1.1. Alter	3
2.1.2. Cyclus vor Behandlung	4
2.1.3. Cyclusphase	4
2.1.4. Gesundheitszustand der Probandinnen	4
2.1.5. Frühere Östrogenbehandlung und Schwangerschaften	5
2.1.6. Jodhaltige Kontrastmittel	5
2.2. Faktoren, die bei der körperlichen Untersuchung berücksichtigt wurden	5
2.2.1. Gewicht und Größe	5
2.2.2. Blutdruck und Puls	5
2.2.3. Untersuchung der Schilddrüse	
2.3. TRH-Test	6
2.3.1. Durchführung	6
2.3.2. Aufbewahrung der Seren	6
2.3.3. Nebenwirkungen des TRH	6
<u>3.</u> <u>METHODEN</u>	7
3.1. Gesamt-Trijodthyronin	7
3.2. Gesamt-Thyroxin	7
3.3. T ₃ -in vitro-Test	7
3.4. TSH	8

	Seite
3.5.	Thyroxin-bindendes Globulin 8
3.6.	Index des freien Schilddrüsen- hormons 8
3.7.	T_3 /TBG- und T_4 /TBG-Quotient 9
3.8.	Thyreoglobulin-Antikörper 9
<u>4.</u>	<u>ERGEBNISSE</u> 10
4.1.	Vergleich aller gemessenen Werte in der Gesamtgruppe vor und wäh- rend Östrogengabe 10
4.1.1.	Gesamt-Trijodthyronin (T_3) 10
4.1.2.	Gesamt-Thyroxin (T_4) 10
4.1.3.	Thyroxin-bindendes Globulin (TBG) 11
4.1.4.	T_3 -in vitro-Test 11
4.1.5.	T_4 -Index 11
4.1.6.	TRH-Test 11
4.1.7.	T_4 /TBG- und T_3 /TBG-Quotient 12
4.2.	Die Schilddrüsenfunktion bei 13 Untersuchten ohne Struma vor und während Östrogengabe 12
4.2.1.	Gesamt-Trijodthyronin (T_3) 12
4.2.2.	Gesamt-Thyroxin (T_4) 12
4.2.3.	Thyroxin-bindendes Globulin (TBG) 13
4.2.4.	T_3 -in vitro-Test 13
4.2.5.	T_4 -Index 13
4.2.6.	TRH-Test 13
4.2.7.	T_4 /TBG- und T_3 /TBG-Quotient 13
4.3.	Die Schilddrüsenfunktionsparameter bei 10 Untersuchten mit Struma vor und während Östrogengabe 14
4.3.1.	Gesamt-Trijodthyronin (T_3) 14
4.3.2.	Gesamt-Thyroxin (T_4) 14
4.3.3.	Thyroxin-bindendes Globulin (TBG) 14
4.3.4.	T_3 -in vitro-Test 15
4.3.5.	T_4 -Index 15
4.3.6.	TRH-Test 15

	Seite
4.3.7.	T_4 /TBG- und T_3 /TBG-Quotient 15
4.4.	Vergleich von 13 Frauen ohne Struma und 10 Frauen mit Struma jeweils vor und während Östrogenbehandlung 16
4.4.1.	T_4 -Index 16
4.4.2.	T_4 /TBG- und T_3 /TBG-Quotient 16
4.4.3.	Übrige Parameter 17
4.5.	Vergleich von 15 Untersuchten vor und während Behandlung mit Kombinationspräparaten 18
4.5.1.	Gesamt-Thyronin (T_3) 18
4.5.2.	Gesamt-Thyroxin (T_4) 18
4.5.3.	Thyroxin-bindendes Globulin (TBG) 18
4.5.4.	T_3 -in vitro-Test 19
4.5.5.	Übrige Parameter 19
4.6.	Vergleich von 8 Frauen vor und während Behandlung mit Sequenzpräparaten 19
4.6.1.	Gesamt-Trijodthyronin (T_3) 20
4.6.2.	Gesamt-Thyroxin (T_4) 20
4.6.3.	Thyroxin-bindendes Globulin (TBG) 20
4.6.4.	T_3 -in vitro-Test 20
4.6.5.	Übrige Parameter 20
	Tabelle 2 21
	Tabelle 3 22
4.7.	Vergleich zwischen 15 Probandinnen, die Kombinationspräparate und 8, die Sequenzpräparate erhielten, jeweils vor und während Behandlung 23
4.7.1.	Vor Behandlung 23
4.7.2.	Während Behandlung 23
4.8.	Untersuchung zur Zeitabhängigkeit östrogeninduzierter TBG-Veränderungen 23
4.8.1.	Vergleich von 10 Frauen mit einer Einnahmedauer von 21-50 Tagen und 13 Frauen mit einer von 60-360 Tagen vor und während Behandlung 24

	Seite
4.8.1.1.	Vergleich vor Behandlung 24
4.8.1.2.	Vergleich nach Behandlung 24
	Tabelle 4 25
4.9.	Zusammenfassung der Ergebnisse 26
4.9.1.	Gesamt-Trijodthyronin (T_3) 26
4.9.2.	Gesamt-Thyroxin (T_4) 26
4.9.3.	Thyroxin-bindendes Globulin (TBG) 26
4.9.4.	T_3 -in vitro-Test 26
4.9.5.	TRH-Test 26
4.9.6.	T_4 -Index 27
4.9.7.	T_4 /TBG-Quotient 27
4.9.8.	T_3 /TBG-Quotient 27
	Tabelle 5 29
<u>5.</u>	<u>DISKUSSION</u>
5.1.	Führt die Östrogenwirkung zu einem Schilddrüsenhormonmangel? 32
5.2.	Östrogenwirkung bei Patientinnen mit blander Struma 34
<u>6.</u>	<u>Zusammenfassung</u> 37
<u>7.</u>	<u>LITERATUR</u> 39

1. EINLEITUNG

Veränderungen im Stoffwechsel unter dem pharmakologischen Einfluß von Östrogenen sind in den letzten Jahren besonders ins Interesse gerückt, da Östrogene als Bestandteil der oralen Kontrazeptiva eine sehr breite Anwendung gefunden haben. Die Untersuchung der Nebenwirkungen bei Antiovlantien ist aus zwei Gründen wichtig:

Erstens zur Erforschung von Risiken, die mit der Anwendung verbunden sind,
zweitens zur richtigen Deutung von veränderten Laborparametern.

Bekannt sind Veränderungen des Proteinstoffwechsels, des Renin-Angiotensin-Systems, der Leberfunktion, des Kohlehydrat- und Lipidstoffwechsels, des hämatologischen Systems und verschiedener endokriner Parameter, z. B. der Schilddrüsenhormongesamtspiegel (3, 9, 16, 28, 29). Diese Untersuchung hier befaßt sich mit den individuellen quantitativen Veränderungen des Thyroxinbindenden Globulins und der Schilddrüsenhormonspiegel unter dem Einfluß von Östrogen.

1.1. Fragestellung

Es sollte die Frage beantwortet werden, ob der Anstieg des TBG-Spiegels unter Östrogenwirkung mit dem Anstieg der Gesamtschilddrüsenhormonspiegel eine funktionelle Mehrbelastung für die Schilddrüse darstellt, die zu einem transitorischen Schilddrüsenhormonmangel mit einem Anstieg der TSH-Spiegel im Serum führt.

Diese Frage ist in endemischen Jodmangelgebieten von besonderer Bedeutung, da sich der Jodmangel bei der endemischen Struma bereits in einer relativen T_3 -Mehrsekretion äußert. Diese T_3 -Mehrsekretion wird als Kompensationsmechanismus bei einem diskreten T_4 -Mangel zur Unterhaltung einer euthyreoten Stoffwechsellage gedeutet (15).

Dabei erhebt sich die Frage, ob dieser Kompensationsmechanismus auch bei erhöhten TBG-Spiegeln aufrecht erhalten werden kann. Aus diesen Überlegungen heraus wurde der Östrogeneinfluß bei Probandinnen ohne und mit Schilddrüsenvergrößerung auf die Schilddrüsenfunktionswerte hin untersucht. Dabei wurden gleichzeitig die Einflüsse von Dauer der Behandlung mit Östrogen und eventuell bestehende Unterschiede von Kombinations- im Vergleich zu Sequenzpräparaten berücksichtigt.

2. AUSWAHL DER PROBANDINNEN UND DURCHFÜHRUNG DER UNTERSUCHUNG

Es wurden 28 Frauen vor und während der Einnahme von Östrogenhaltigen Präparaten untersucht. Die Ergebnisse von 5 Untersuchten wurden aus der Untersuchung herausgenommen. Bei 2 Probandinnen wurde die Zweituntersuchung gegen Ende der siebentägigen Einnahmepause durchgeführt und aufgrund der nur fünftägigen Halbwertszeit von TBG waren diese Werte nicht verwendbar (23). Bei den 3 anderen Probandinnen lag der Verdacht vor, daß die untersuchten Serumproben verwechselt worden waren.

Bei allen Probandinnen wurde eine Anamnese erhoben und eine kurze körperliche Untersuchung angeschlossen.

Vor und während Östrogenbehandlung wurden Blutproben entnommen und ein TRH-Kurztest durchgeführt. Die Probandinnen waren nicht nüchtern und die Tageszeit, in der sie untersucht wurden, wurde außer acht gelassen, da nach vorliegenden Publikationen während des Tages keine rhythmischen TSH-Schwankungen bestehen. Alle Blutproben wurden zwischen 9.00 Uhr morgens und 16.00 Uhr nachmittags abgenommen (2, 11, 27).

2.1. Faktoren, die in der Anamnese berücksichtigt wurden

2.1.1. Alter

Alle Frauen waren zwischen 16 und 42 Jahre alt und lagen somit alle in einer Altersgruppe, in der keine altersbedingten Unterschiede der Schilddrüsenwerte bestehen.

Nur eine Patientin, die in der Postmenopause mit konjugierten Östrogenen behandelt wurde, war bereits 56 Jahre alt (10, 14).

2.1.2. Cyclus vor Behandlung

Alle Frauen hatten vor Einnahme von Östrogenen einen regelmäßigen Cyclus, mit Ausnahme der Probandin, die seit zwei Jahren in der Postmenopause war.

2.1.3. Cyclusphase

Die Cyclusphase der Untersuchten während der Erstuntersuchung wurde nicht berücksichtigt, da die Cyclusabhängigkeit der TSH-Spiegel in der Literatur nur sehr gering beschrieben wird und andererseits die TBG-Spiegel keine Cyclusabhängigkeit zeigen (14, 22, 25, 28).

Bei zwei Drittel der Frauen in dieser Arbeit wurde die Erstuntersuchung 1 bis 5 Tage nach Beginn der letzten regulären Menstruationsblutung durchgeführt, bei den übrigen zu anderen Zeiten während des Cyclus.

2.1.4. Gesundheitszustand der Probandinnen

Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatte keine der Frauen klinische Zeichen einer schweren Erkrankung der Schilddrüse oder anderer Organe. Keine nahm regelmäßig Medikamente. Bei keiner waren frühere Schilddrüsenerkrankungen bekannt, außer einer leichten Schilddrüsenvergrößerung Grad I-II in zehn Fällen (s. 2.2.).

2.1.5. Frühere Östrogenbehandlungen oder Schwangerschaften

Alle Frauen hatten für mindestens zwei Monate keine Östrogenhaltigen Medikamente genommen, keine war schwanger gewesen.

2.1.6. Jodhaltige Kontrastmittel

Keine Probandin hatte im zurückliegenden Jahr eine Untersuchung mit jodhaltigen Kontrastmitteln erhalten.

2.2. Faktoren, die bei der körperlichen Untersuchung berücksichtigt wurden

2.2.1. Gewicht und Größe

Keine der Untersuchten war extrem unter- oder überge-
wichtig. Zwischen 1. und 2. Untersuchung ergaben sich
keine wesentlichen Änderungen. Die Größe lag bei allen
im Normbereich.

2.2.2. Blutdruck und Puls

Blutdruckmessung und Puls ergaben keine pathologischen
Abweichungen.

2.2.3. Untersuchung der Schilddrüse

Die Schilddrüse wurde palpatorisch untersucht und der
Halsumfang mit einem Zentimetermaß gemessen, jeweils
vor und während Östrogengabe, ohne daß signifikante Un-
terschiede dabei festzustellen waren.

Bei zehn Probandinnen wurde eine diffuse Vergrößerung
der Schilddrüse, Grad I bis II festgestellt.

2.3. TRH-Test

2.3.1. Durchführung

Nach Entnahme einer Blutprobe zur Bestimmung der basalen TSH-Spiegel und aller anderen Parameter wurden 200 µg TRH im Bolus injiziert. 30 min. nach Injektion wurde eine weitere Blutprobe zur Bestimmung des TSH-Anstieges entnommen (4, 18, 26).

2.3.2. Aufbewahrung der Seren

Die Blutproben wurden nach vollständiger Gerinnung bei Zimmertemperatur zentrifugiert. Alle Proben wurden bis zur Bestimmung in Serie bei -20°C aufbewahrt.

2.3.3. Nebenwirkungen des TRH

In keinem Fall traten ernsthafte Nebenwirkungen des TRH auf. Etwa bei der Hälfte der untersuchten Personen trat eine flüchtige Übelkeit, ein leichtes Hitzegefühl oder ein kurzdauernder Harndrang auf.

3. METHODEN

3.1. Gesamt-Trijodthyronin

Die radioimmunologische Bestimmung des T_3 wurde nach dem Verfahren von HORN und Mitarb. (13) mittels Säulenchromatographie durchgeführt.

T_3 wird quantitativ mittels Säulenchromatographie aus dem Serum extrahiert und eluiert. Das Eluat wird mit T_3 -Antikörpern inkubiert und auf Sephadex Säulen getrennt.

Der ermittelte Normalbereich liegt zwischen 80 - 150 ng T_3 /100 ml.

3.2. Gesamtthyroxin

Die Bestimmung des Gesamt-Thyroxinspiegels im Serum beruht auf dem Prinzip der kompetitiven Proteinbindungsanalyse und wurde nach dem automatisierten Verfahren von HORN und Mitarb. (13) durchgeführt.

Der Normalbereich liegt zwischen 4,5 - 10,0 µg Thyroxin/100 ml.

3.3. T_3 -in vitro-Test

Die Methode erfaßt die Verteilung von zugesetztem ^{125}J markiertem Trijodthyronin zwischen Schilddrüsenhormonbindenden Serumproteinen und Austauschharzen bzw. Dextrangel und beruht auf dem Prinzip des Trijodthyronin-Erythrozyten-Aufnahmetests von HAMOLSKY. Die Durchführung derolgte nach dem automatisierten Verfahren von HORN und Mitarb. (13).

Das Ergebnis wird als sogenanntes freies ^{125}J -Trijodthyronin in Prozent des zugesetzten markierten T_3 angegeben.

Dieser T_3 -in vitro-Test ist ein indirektes Maß für die Proteinbindung der Schilddrüsenhormone und umgekehrt proportional zum TBG-Spiegel (14).

Der Normalbereich ist 32 - 42 %.

3.4. TSH

Die radioimmunologische Bestimmung des TSH wurde nach der Doppelantikörpermethode von ODELL (17) mit den Modifikationen von ERHARDT (5) durchgeführt. Der Normalbereich des basalen TSH-Spiegels liegt zwischen 0 - 3,8 $\mu\text{E/ml}$, der Normalbereich des TSH-Anstieges nach 200 $\mu\text{g TRH}$ ($\text{TSH}_{30 \text{ min}}$) beträgt 2,7 - 23,6 $\mu\text{E/ml}$.

3.5. Thyroxin-bindendes Globulin

Die TBG-Spiegel im Serum wurden mit der Methode von HORN (14) radioimmunologisch bestimmt.

Der Normalbereich für die Altersgruppe von 15 bis 49 Jahren beträgt 1,5 - 2,8 mg/100 ml .

3.6. Index des freien Schilddrüsenhormons

Durch Multiplikation des Gesamtthyroxinspiegels mit dem Ergebnis des T_3 -in vitro-Tests erhält man einen Index, welcher der Konzentration an freiem Schilddrüsenhormon entspricht. Der errechnete Normalbereich beträgt 1,3 - 2,5.

3.7. T₃/TBG- und T₄/TBG-Quotient

Der Quotient aus T₄ bzw. T₃ und TBG ist eine Rechengröße, die Auskunft gibt über das Verhältnis der Gesamthormonanteile zu dem wichtigsten bindenden Protein im Serum. Zwischen T₄ und TBG besteht eine signifikante altersunabhängige Korrelation.

Der Mittelwert für Schilddrüsengesunde für T₄/TBG ist $3,2 \pm 0,7$ (14).

Für T₃/TBG wurde bisher kein Normalbereich ermittelt.

3.8. Thyreoglobulin-Antikörper-Titer

Antikörper gegen Thyreoglobulin wurden mittels Hämagglutinationsreaktion bestimmt. Der Titer ist oberhalb von 1:2500 als positiv anzusehen. Er war bei keiner Patientin positiv und wird daher nicht weiter beschrieben.

4. ERGEBNISSE

Aus den bestimmten und errechneten Einzelwerten wurden jeweils Mittelwert mit Standardabweichung errechnet. Die Unterschiede vor und während Östrogengabe wurden mittels t-Test nach STUDENT statistisch abgesichert. Im folgenden sind alle Werte als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben ($\bar{x} \pm S$).

4.1. Vergleich aller gemessenen Werte in der Gesamtgruppe vor und während Östrogengabe

Bei 23 Probandinnen, die vor und während Behandlung untersucht wurden, lagen die Mittelwerte für alle gemessenen Parameter jeweils im Normbereich. (siehe Abb.1)

4.1.1. Gesamt-Trijodthyronin (T_3)

Die T_3 -Spiegel betrugen vor Behandlung im Mittel 141 ± 37 ng/100 ml und während Behandlung 168 ± 44 ng pro 100 ml. Dieser Anstieg von T_3 war signifikant ($t = 2,2341$; $p < 0,025$).

4.1.2. Gesamt-Thyroxin (T_4)

Der Mittelwert des T_4 war initial $7,0 \pm 1,7$ µg/100 ml und bei der Zweituntersuchung $10,1 \pm 3,0$ µg/100 ml. Es ergab sich beim Vergleich der beiden Werte ein erwarteter hochsignifikanter Anstieg ($t = 4,2517$; $p < 0,0005$).

4.1.3. Thyroxin-bindendes Globulin (TBG)

Auch beim TBG erfolgte der erwartete Anstieg während Östrogenbehandlung. Initial betrug der Mittelwert $2,0 \pm 0,4$ mg/100 ml und während Behandlung erfolgte ein signifikanter Anstieg ($t = 7,8903$; $p < 0,0005$) auf $3,0 \pm 0,4$ mg/100 ml.

4.1.4. T₃-in vitro-Test

Entsprechend den vorgenannten Ergebnissen von T₄ und TBG zeigte sich hier ein deutlicher Abfall der Werte während Behandlung ($T = 7,3121$; $p < 0,0005$). Der initiale Mittelwert war $34,8 \pm 3,8$ % und fiel auf $26,5 \pm 4,0$ % ab.

4.1.5. T₄-Index

Diese rechnerische Größe zeigte nahezu keine Änderung. Initial betrug sie $2,4 \pm 0,8$. Der zweite Wert lag mit einer nicht-signifikanten Erhöhung im gleichen Bereich $2,6 \pm 1,0$.

4.1.6. TRH-Test

Der Mittelwert des basalen TSH-Spiegels war initial $1,6 \pm 1,3$ μ E/ml. Nach Stimulation mit 200 μ g TRH stiegen alle Einzelwerte an, im Mittel auf $12,1 \pm 8,4$ μ E/ml. Während Östrogengabe ließ sich keine signifikante Änderung im TSH-Verhalten feststellen. Die Mittelwerte des basalen TSH mit $1,7 \pm 1,6$ μ E/ml und des stimulierten TSH mit $12,4 \pm 9,0$ μ E/ml blieben nahezu unverändert.

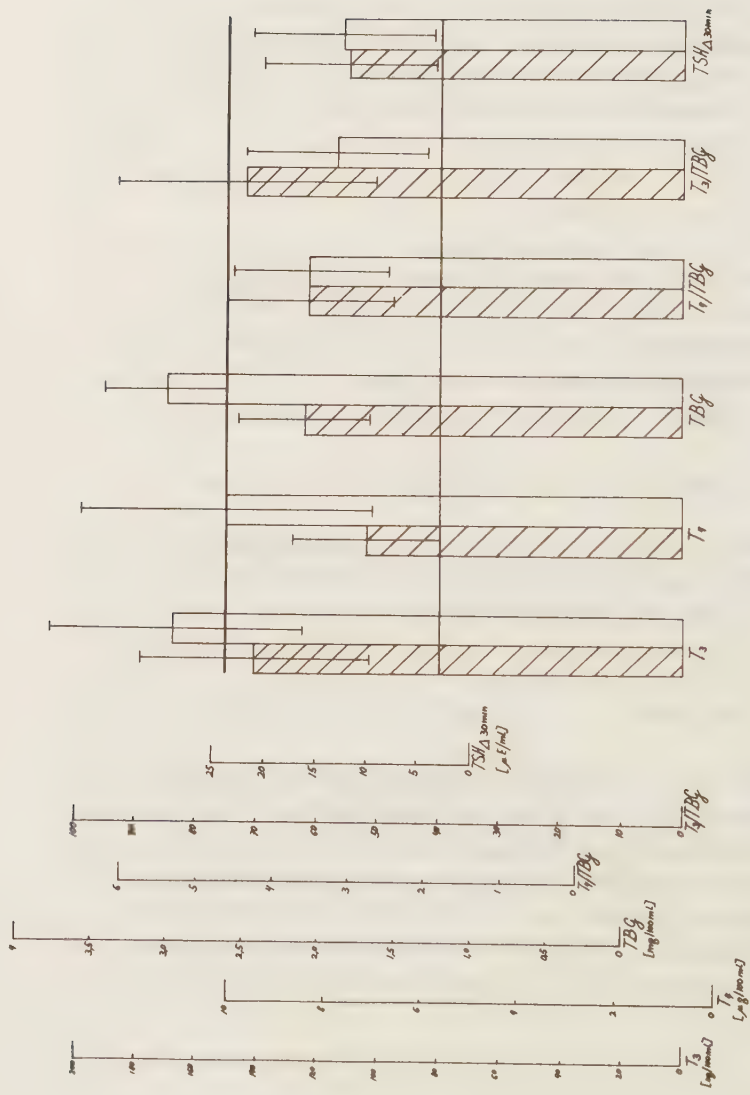


Abb. 1: Schilddrüsenfunktionsparameter bei allen Probandinnen vor und während Östrogenbehandlung (n = 23)
 Alle Werte sind als Mittelwerte mit Standardabweichung ($\bar{x} + s$) aufgeführt.
 Die beiden waagerechten Balken geben untere und obere Grenze der Normbereiche dieser 6 Parameter an.

= vor Behandlung
 = während Behandlung

4.1.7. T₄/TBG- und T₃/TBG-Quotient

Der Quotient von T₄ und TBG ergab vor und während Behandlung keinen signifikanten Unterschied. Die Mittelwerte sind nahezu gleich mit $3,5 \pm 1,1$ vor und $3,5 \pm 1,0$ während Behandlung.

T₃/TBG hingegen weist initial einen Wert von $71,8 \pm 29,3$ und während Östrogenbehandlung einen Wert von $56,6 \pm 14,7$ auf. Dieser Abfall war signifikant ($t = 2,7708$; $p < 0,005$).

4.2. Die Schilddrüsenfunktion bei 13 Untersuchten ohne Struma vor und während Östrogengabe

Da im endemischen Jodmangelgebiet bei Patienten mit einer blanden Struma eine relative T₃- Mehrsekretion bekannt ist (15), wurden die Probandinnen ohne und mit einer Struma in zwei Gruppen zusammengefaßt und miteinander verglichen. (Tabelle 1)

4.2.1. Gesamt-Trijodthyronin (T₃)

Der initiale Mittelwert betrug in dieser Gruppe 127 ± 46 ng/100 ml und bei der Zweituntersuchung 157 ± 41 ng/100 ml. Es ergab sich ein grenzwertiger Anstieg ($t = 1,7570$; $p < 0,05$) gegenüber dem deutlichen Anstieg in der Gesamtgruppe ($t = 2,2341$; $p < 0,025$).

4.2.2. Gesamt-Thyroxin (T₄)

Der Mittelwert betrug initial $7,2 \pm 1,9$ µg/100 ml und während Behandlung $10,8 \pm 3,4$ µg/100 ml. Das entspricht einem signifikanten Anstieg ($t = 3,5118$; $p < 0,0025$).

4.2.3. Thyroxin-bindendes Globulin (TBG)

Das TBG zeigte eine signifikante Erhöhung ($t = 7,9652$; $p < 0,0005$). Die Mittelwerte waren initial $1,9 \pm 0,2$ mg pro 100 ml und im folgenden $2,9 \pm 0,4$ mg/100 ml.

4.2.4. T₃-in vitro-Test

Dieser Vergleich erbrachte ebenfalls einen deutlichen Abfall ($t = 4,8743$; $p < 0,0005$). Der initiale Wert war $34,9 \pm 4,5$ % und während Östrogengabe $26,8 \pm 4,3$ %.

4.2.5. T₄-Index

Der T₄-Index ergab wie erwartet auch hier keinen signifikanten Unterschied. Der initiale Mittelwert war $2,5 \pm 1,0$ und im folgenden $2,5 \pm 0,9$.

4.2.6. TRH-Test

Der basale TSH-Spiegel betrug initial $1,9 \pm 1,4$ μ E/ml und der stimulierte TSH-Spiegel $12,4 \pm 8,8$ μ E/ml. Die Werte während Östrogenbehandlung waren für TSH basal $1,8 \pm 1,4$ μ E/ml und nach Stimulierung $12,6 \pm 10,5$ μ E pro ml. Also zeigte sich auch hier kein signifikanter Anstieg beider Werte.

4.2.7. T₄/TBG- und T₃/TBG-Quotient

Entsprechend den Anstiegen von T₄ und TBG während Östrogen ergab sich keine Änderung der Mittelwerte vor und während Behandlung; nämlich vor $3,9 \pm 1,1$ und während $3,7 \pm 1,2$.

Der Mittelwert von T_3 /TBG fiel signifikant ab ($t = 3,3855$; $p < 0,0025$) und zwar von $74,5 \pm 21,0$ initial auf $53,4 \pm 10,0$ bei der Zweituntersuchung. Dieser Abfall ist deutlicher als in der Gesamtgruppe.

4.3. Die Schilddrüsenfunktionsparameter bei 10 Untersuchten mit Struma vor und während Östrogengabe (siehe Tabelle 1)

4.3.1. Gesamt-Trijodthyronin (T_3)

In dieser Gruppe erreichte T_3 einen signifikanten Anstieg ($t = 1,7978$; $p < 0,05$) während Einnahme von Östrogenen. Der Mittelwert war initial 151 ± 45 ng/100 ml und der zweite Wert 187 ± 45 ng/100 ml. Die Mittelwerte waren gegenüber den gemessenen Werten in der Gruppe ohne Struma erhöht, ohne jedoch signifikante Unterschiede zu erbringen.

4.3.2. Gesamt-Thyroxin (T_4)

Die T_4 -Spiegel stiegen deutlich an ($t = 3,0041$; $p < 0,005$) bei Mittelwerten vor Östrogengabe von $6,8 \pm 1,4$ µg/100 ml auf Werte von $9,1 \pm 2,0$ µg/100 ml.

4.3.3. Thyroxin-bindendes Globulin (TBG)

Das TBG zeigte einen signifikanten Anstieg ($t = 5,8690$; $p < 0,0005$). Der initiale Mittelwert war $2,0 \pm 0,4$ mg pro 100 ml und während Östrogenbehandlung $3,1 \pm 0,4$ mg pro 100 ml.

4.3.4. T₃-in vitro-Test

Der Mittelwert betrug initial $34,9 \pm 2,6$ % und während Behandlung $26,1 \pm 3,7$ %, was dem Abfall der Werte der Vorgruppen entspricht ($t = 6,2953$; $p < 0,0005$).

4.3.5. T₄-Index

Gleichbleibend zeigte sich auch hier der T₄-Index mit Mittelwerten von $2,3 \pm 0,5$ vor, und während Östrogen $2,3 \pm 0,5$.

4.3.6. TRH-Test

Dieser Vergleich erbrachte ebenfalls keine Änderung der Werte. Initial war das basale TSH $1,3 \pm 1,0$ μ E/ml, das stimulierte TSH $11,4 \pm 8,7$ μ E/ml. Im Vergleichswert während Östrogen war das basale TSH $1,9 \pm 1,9$ μ E pro ml und das stimulierte TSH $12,0 \pm 6,6$ μ E/ml.

4.3.7. T₄/TBG- und T₃/TBG-Quotient

T₄/TBG erbrachte keinen Anstieg während der Behandlung: Initial $3,5 \pm 0,9$ und nachfolgend $3,0 \pm 0,7$.

T₃/TBG hingegen zeigte ein anderes Verhalten der Werte als in den Vorgruppen. Es ergab sich kein signifikanter Abfall. Die Mittelwerte waren vor Behandlung $75,9 \pm 24,4$ und nachfolgend $61,5 \pm 12,9$. Infolge des starken T₃-Anstiegs (kompensatorische T₃-Mehrsekretion) blieb hier der in der Vorgruppe beobachtete Abfall aus.

4.4. Vergleich von 13 Frauen ohne Struma und 10 Frauen mit Struma jeweils vor und während Östrogenbehandlung

Beim Vergleich zwischen diesen beiden Untergruppen vor bzw. während Behandlung ließen sich lediglich beim Vergleich der Mittelwerte von T_4 -Index, T_4 /TBG und T_3 /TBG signifikante Unterschiede feststellen.

4.4.1. T_4 -Index

In den Mittelwerten zeigen sich die etwas niedrigeren T_4 -Werte bei den Patientinnen mit Struma. Initial $2,5 \pm 0,9$ ohne Struma, und $2,3 \pm 0,5$ bei Struma. Während Behandlung $2,9 \pm 1,1$ ohne Struma, und $2,3 \pm 0,5$ mit Struma ($t = 1,7416$; $p < 0,05$).

4.4.2. T_4 /TBG- und T_3 /TBG-Quotient

Initial betrug bei den Probandinnen ohne Struma T_4 /TBG $3,9 \pm 1,1$ und bei Strumapatientinnen $3,5 \pm 0,9$. Dieser Unterschied war nicht signifikant, spiegelt jedoch den etwas niedrigeren T_4 -Spiegel bei blander Struma wieder. Diese Relation blieb auch während Östrogengabe erhalten: Ohne Struma T_4 /TBG $3,7 \pm 1,2$ und mit Struma $3,0 \pm 0,7$. Dieser Unterschied war gerade signifikant ($t = 1,7282$; $p < 0,05$).

T_3 /TBG war bei den Probandinnen ohne Struma im Mittel mit $74,5 \pm 21,0$ gegenüber Strumapatientinnen mit $75,9 \pm 24,4$ nicht verschieden. Die Werte während Behandlung brachten jedoch die stärkere T_3 -Erhöhung bei Struma zum Ausdruck: Ohne Struma $53,4 \pm 10,0$ und mit Struma $61,5 \pm 12,9$ ($t = 1,7390$; $p < 0,05$).

4.4.3. Einzelwerte

Die Einzelwerte der anderen Parameter sind aus der nachstehenden Tabelle zu entnehmen.

	vor Behandlung		während Behandlung	
	ohne Struma	mit Struma	ohne Struma	mit Struma
	n = 13	n = 10	n = 13	n = 10
T ₃ ng/100 ml	127 ± 46	151 ± 45	157 ± 41	187 ± 45
T ₄ µg/100 ml	7,2 ± 1,9	6,8 ± 1,4	10,8 ± 3,4	9,1 ± 2,0
TBG mg/100 ml	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,4	2,9 ± 0,4	3,1 ± 0,4
T ₃ in vitro %	34,9 ± 4,5	34,9 ± 2,6	26,8 ± 4,3	26,1 ± 3,7
TSH basal µE/ml	1,9 ± 1,4	1,3 ± 1,0	1,8 ± 1,4	1,9 ± 1,9
TSH ₃₀ µE/ml	12,4 ± 8,8	11,4 ± 8,7	12,6 ± 10,5	12,0 ± 6,6
T ₄ -Index	2,5 ± 0,9	2,3 ± 0,5	2,9 ± 1,1	2,3 ± 1,9
T ₄ /TBG	3,9 ± 1,1	3,5 ± 0,9	3,7 ± 1,2	3,0 ± 0,7
T ₃ /TBG	74,5 ± 21,0	75,9 ± 24,4	53,4 ± 10,0	61,5 ± 12,9

Tab. 1: Probandinnen ohne bzw. mit Struma.

Werte angegeben als Mittelwerte mit Standardabweichung ($\bar{x} \pm S$) n = Anzahl der Probandinnen

Um der Frage nachgehen zu können, ob die medikamentös induzierte Veränderung bei Kombinations- und Sequenzpräparaten verschieden ist, wurden die Probandinnen in zwei Gruppen aufgeteilt.

4.5. Vergleich von 15 Untersuchten vor und während Behandlung mit Kombinationspräparaten

Alle Präparate, die benutzt wurden (s. Tabelle 3), sind in etwa gleichwertig in ihrer Östrogendosis und unterscheiden sich hauptsächlich in ihrer Progestagendosis. Eine der Untersuchten nahm Presomen, ein konjugiertes Östrogen, das etwas stärker wirksam ist als die übrigen verwendeten Östrogene. Ortho-Novum 1/50 und Delpregnin enthalten Mestranol, das in der Leber in Äthinylöstradiol abgebaut wird und erst dann biologisch wirksam wird.

4.5.1. Gesamt-Trijodthyronin (T_3)

T_3 wies einen grenzwertigen Anstieg auf ($t = 2,0529$; $p < 0,025$) bei Mittelwerten von 133 ± 35 ng/100 ml auf 162 ± 43 ng/100 ml während der Behandlung.

4.5.2. Gesamt-Thyroxin (T_4)

T_4 zeigte auch hier einen hochsignifikanten Anstieg ($t = 3,6879$; $p < 0,0005$) bei Mittelwerten von $7,2 \pm 1,8$ µg/100 ml auf $10,7 \pm 3,3$ µg/100 ml.

4.5.3. Thyroxin-bindendes Globulin (TBG)

TBG stieg signifikant ($t = 3,1672$; $p < 0,0005$) von $2,7 \pm 0,7$ mg/100 ml auf $2,8 \pm 0,4$ mg/100 ml.

4.5.4. T₃-in vitro-Test

Der T₃-in vitro-Test erbrachte einen Abfall in den Mittelwerten von $34,9 \pm 2,9 \%$ auf $27,7 \pm 4,3 \%$ ($t = 5,5838$; $p < 0,0005$).

4.5.5. Übrige Parameter

Alle anderen Werte zeigen hier keine signifikanten Änderungen und werden nachfolgend in einer Tabelle als Mittelwerte mit Standardabweichung aufgeführt (s. Tab. 2).

4.6. Vergleich von 8 Frauen vor und während Behandlung mit Sequenzpräparaten

Die in dieser Untersuchung verwendeten Sequenzpräparate (s. Tab. 3) enthalten eine in etwa adäquate Menge an Östrogen zu den Kombinationspräparaten der Vorgruppe und unterscheiden sich in Gehalt und Verabfolgungsdauer der Gestagenkomponente.

Der Vergleich innerhalb dieser Gruppe zeigte in den Mittelwerten der einzelnen Parameter dieselbe Tendenz wie in den Vorgruppen, im ganzen jedoch mit nicht oder weniger signifikanten Änderungen für T₃, T₄, TBG und den T₃-in vitro-Test. Diese Tatsache kann man wohl auf die geringe Zahl von 8 Probandinnen zurückführen und weniger auf einen verändernden Einfluß von Sequenzpräparaten.

4.6.1. Gesamt-Trijodthyronin (T_3)

T_3 zeigt einen nicht signifikanten Anstieg von 149 ± 39 ng/100 ml auf 164 ± 45 ng/100 ml.

4.6.2. Gesamt-Thyroxin (T_4)

Es erfolgt ein signifikanter Anstieg ($t = 3,0561$; $p < 0,005$) von $6,1 \pm 1,2$ μ g/100 ml auf $8,4 \pm 1,9$ μ g pro 100 ml.

4.6.3. Thyroxin-bindendes Globulin (TBG)

TBG steigt signifikant ($t = 3,8013$; $p < 0,025$) von $1,9 \pm 0,3$ mg/100 ml auf $2,9 \pm 0,7$ mg/100 ml.

4.6.4. T_3 -in vitro-Test

Im T_3 -in vitro-Test ist ein signifikanter Abfall ($t = 3,5303$; $p < 0,0025$) von $34,5 \pm 5,3$ % auf $25,9 \pm 5,0$ % zu verzeichnen.

4.6.5. Übrige Parameter

Die verbleibenden Werte zeigen keine signifikanten Änderungen und werden lediglich in der nachfolgenden Tabelle als Mittelwerte mit Standardabweichungen aufgeführt (s. Tab. 2).

	vor Behandlung		während Behandlung	
	Kombination	Sequenz	Kombination	Sequenz
	n = 15	n = 8	n = 15	n = 8
T_3 ng/100 ml	133 $\pm$ 35	149 $\pm$ 39	162 $\pm$ 43	164 $\pm$ 45
T_4 μ g/100 ml	7,2 $\pm$ 1,8	6,1 $\pm$ 1,2	10,7 $\pm$ 3,3	8,4 $\pm$ 1,9
TBG mg/100 ml	2,1 $\pm$ 0,7	1,9 $\pm$ 0,3	2,8 $\pm$ 0,4	2,9 $\pm$ 0,7
T_3 in vitro Test %	34,9 $\pm$ 2,8	34,5 $\pm$ 5,3	27,7 $\pm$ 4,3	25,9 $\pm$ 5,0
TSH ₀ μ E/ml	1,3 $\pm$ 0,6	2,0 $\pm$ 1,9	1,5 $\pm$ 1,5	1,9 $\pm$ 1,6
TSH ₃₀ μ E/ml	9,7 $\pm$ 5,3	15,1 $\pm$ 11,7	9,5 $\pm$ 5,5	15,5 $\pm$ 12,3
T_4 Index	2,6 $\pm$ 0,8	2,1 $\pm$ 0,5	2,9 $\pm$ 1,0	2,1 $\pm$ 0,3
T_4 /TBG	3,7 $\pm$ 1,3	3,3 $\pm$ 0-8	3,9 $\pm$ 1,1	3,6 $\pm$ 0,6
T_3 /TBG	65,8 $\pm$ 20,5	79,9 $\pm$ 25,2	57,4 $\pm$ 15,9	59,0 $\pm$ 20,0

Tab. 2 Probandinnen, die mit Kombinations- bzw. Sequenzpräparaten behandelt wurden.
Alle Parameter als Mittelwerte mit Standardabweichung.
n = Anzahl der Probandinnen

n	Namen der Kombinationspräparate	n	Namen der Sequenzpräparate
1	Delprequin	3	Kombiquenz
1	Eugynon	4	Ovanon
4	Lyndiol	1	Sequilar
3	Neogynon		
1	Microgynon		
3	Ortho-Novum $\frac{1}{50}$		
1	Stediril-D		
	Konjugierte Östrogene		
1	Presomen		

Tab. 3 Firmennamen der verwendeten Präparate;
n = Anzahl der damit behandelten
Probandinnen

4.7. Vergleich zwischen 15 Probandinnen,
die Kombinationspräparate und
8, die Sequenzpräparate erhielten,
jeweils vor und während Behandlung

4.7.1. Der Vergleich vor Behandlung wurde durchgeführt um festzustellen, ob in den initialen Mittelwerten ein Unterschied zwischen den Gruppen besteht. Bei keinem Parameter wurde ein signifikanter Unterschied in den Ausgangswerten sichtbar.

4.7.2. Auch nach Behandlung mit Kombinations- bzw. Sequenzpräparaten war kein Unterschied zu sehen. Dieser Befund entsprach den Erwartungen, da die Östrogendosis, die pro Cyclus verabreicht wurde, bei allen Präparaten in etwa die gleiche war.

4.8. Untersuchungen zur Zeitabhängigkeit
östrogeninduzierter TBG-Veränderungen

Die Frauen wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Die 1. Gruppe umfaßt die Probandinnen, die während des ersten und zweiten Einnahmecycle nachuntersucht wurden (33 ± 11 Tage) und die 2. Gruppe alle Probandinnen, die später nachuntersucht wurden (98 ± 84 Tage).

Sowohl bei kurzer als auch langer Behandlungsdauer zeigten sich im Vergleich von vor und während Östrogenanwendung bei den Werten von T_3 , T_4 , TBG und des T_3 -in vitro-Tests signifikante Veränderungen. Einzelwerte sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt (s.Tab.4).

4.8.1. Vergleich von 10 Frauen mit einer
Einnahmedauer von 21 bis 50 Tagen
und 13 Frauen mit einer von 60 bis 360
Tagen, jeweils vor und während
Behandlung mit Östrogenen

4.8.1.1. Der Vergleich der Mittelwerte vor Behandlung (s. Tab. 4) wurde durchgeführt, um bestehende Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in den Initialwerten auszuschließen.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

4.8.1.2. Auch nach Behandlung konnten in den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden (s. Tab. 4).

Die Veränderungen durch Östrogenbehandlung scheinen sich also bereits nach kurzer Applikationsdauer zu manifestieren, so daß sie zumindest von dieser Untersuchung nicht erfaßt wurden.

mittlere Behandlungsdauer	vor Behandlung		während Behandlung	
	33 $\pm$ 11 Tage ($\bar{n}$ = 10)	98 $\pm$ 84 Tage ($\bar{n}$ = 13)	33 $\pm$ 11 Tage ($\bar{n}$ = 10)	98 $\pm$ 84 Tage ($\bar{n}$ = 13)
T ₃ μ g/100 ml	139 $\pm$ 40	138 $\pm$ 36	142 $\pm$ 61	170 $\pm$ 46
T ₄ ng/100 ml	6,9 $\pm$ 1,7	6,5 $\pm$ 1,5	9,6 $\pm$ 2,4	9,6 $\pm$ 3,0
TBG mg/100 ml	2,2 $\pm$ 0,9	1,9 $\pm$ 0,3	2,9 $\pm$ 0,4	2,9 $\pm$ 0,6
T ₃ in vitro %	35,6 $\pm$ 4,4	34,0 $\pm$ 3,5	26,5 $\pm$ 5,0	26,8 $\pm$ 4,2
TSH ₀ μ E/ml	1,9 $\pm$ 1,6	1,2 $\pm$ 0,7	1,7 $\pm$ 1,3	1,7 $\pm$ 1,8
TSH ₃₀ μ E/ml	9,2 $\pm$ 3,9	11,3 $\pm$ 7,2	12,9 $\pm$ 11,5	11,5 $\pm$ 5,9
T ₄ Index	2,5 $\pm$ 0,8	2,2 $\pm$ 0,6	2,6 $\pm$ 0,9	2,5 $\pm$ 0,8
T ₄ /TBG	3,5 $\pm$ 1,4	3,5 $\pm$ 0,9	3,5 $\pm$ 1,1	3,4 $\pm$ 0,9
T ₃ /TBG	68,9 $\pm$ 29,5	73,0 $\pm$ 18,7	54,4 $\pm$ 11,5	61,7 $\pm$ 20,7

Tab. 4 Übersicht der Werte aus den beiden Gruppen, aufgeteilt nach Länge der Behandlungsdauer. Alle Werte aufgetragen als Mittelwerte mit Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$)
n = Anzahl der Probandinnen

4.9. Zusammenfassung der Ergebnisse (s. Tabelle 5)

4.9.1. Gesamt-Trijodthyronin (T_3)

T_3 stieg in allen Gruppen während Behandlung mit Östrogenen an. Diese Anstiege waren signifikant in der Gesamtgruppe wie in den Gruppen mit bzw. ohne Struma.

4.9.2. Gesamt-Thyroxin (T_4)

T_4 wies in allen Gruppen einen signifikanten Anstieg auf.

Im Vergleich vor und während Behandlung mit Östrogenen zeigte sich bei kürzerer Applikationsdauer von 21 bis 50 Tagen ein Anstieg in den Mittelwerten, aber mit einer grenzwertigen Signifikanz ($p < 0,05$).

4.9.3. Thyroxin-bindendes Globulin (TBG)

TBG zeigte in allen Gruppen erwartetermaßen deutliche Anstiege während der Östrogeneinnahme.

4.9.4. T_3 -in vitro-Test

Dieser Test erbrachte ohne Ausnahme in allen Gruppen infolge des Anstiegs des TBG-Spiegels einen signifikanten Abfall der Werte während Behandlung.

4.9.5. TRH-Test

Das basale TSH zeigte in keiner Gruppe ein verändertes Verhalten während Östrogenapplikation. Nach Sti-

mulation mit 200 µg TRH stiegen alle Einzelwerte an. Es konnte jedoch keine veränderte Reaktion während Östrogengabe festgestellt werden, so daß von einer erhöhten Empfindlichkeit auf TRH in den hier untersuchten Gruppen nicht gesprochen werden kann.

4.9.6. T₄-Index

Diese Rechengröße wies in keinem Fall Veränderungen auf. In diesem gleichbleibenden Produkt aus Gesamt-T₄ und T₃-in vitro-Test spiegelt sich das entsprechende Ansteigen von T₄ und der Abfall des T₃-in vitro-Tests wieder, so daß nach den oben aufgeführten Ergebnissen auch keine Veränderung zu erwarten war.

4.9.7. T₄/TBG-Quotient

Analog zum T₄-Index blieb der Quotient entsprechend dem T₄ und TBG-Anstieg in allen Gruppen vor und während der Östrogenbehandlung konstant. Lediglich bei getrennter Betrachtung der Patientinnen mit und ohne Struma fand sich während der Behandlung bei den Patientinnen mit einer blanden Struma aufgrund des relativen T₄-Mangels ein niedrigerer T₄/TBG-Quotient und dementsprechend auch ein niedrigerer T₄-Index mit einer Signifikanz von $p < 0,05$.

4.9.8. T₃/TBG-Quotient

In der Gesamtgruppe bzw. in der Gruppe mit Probandinnen ohne Struma ließ sich eine signifikante Verminderung dieses Quotienten feststellen ($p < 0,005$ bzw. $p < 0,0025$). Daraus konnte man ein relativ stärkeres Ansteigen von TBG gegenüber T₃ ablesen.

Auffälligerweise ließ sich dieser Abfall bei Probandinnen mit Struma in den Mittelwerten statistisch nicht sichern. Bei den Patientinnen mit einer Struma war T_4 /TBG signifikant niedriger, der T_3 /TBG-Quotient signifikant höher im Vergleich zu Frauen ohne Struma während Östrogeneinnahme. Trotz dieser Veränderungen der T_4 - und TBG-Spiegel zeigte die Bestimmung der TSH-Spiegel vor und nach Stimulation mit TRH keine Änderungen während der Östrogenbehandlung.

Daraus läßt sich schließen, daß auch unter einer vermehrten Östrogenwirkung bei blander endemischer Struma der Mechanismus der kompensatorischen T_3 -Mehrsekretion erhalten bleibt und zur euthyreoten Stoffwechsellage der Patientinnen beiträgt.

Tab. 5 Zusammenfassende tabellarische Aufstellung der Ergebnisse

	T_3 ng/100 ml	T_4 µg/100 ml	TBG mg/100 ml	T_3 in vitro %
Gruppe I vor Östrogen n = 23	141 ± 37	7,0 ± 1,7	2,0 ± 0,4	34,8 ± 3,8
Gruppe I während Östr. n = 23	168 ± 44 **	10,1 ± 3,0 **	3,0 ± 0,4 **	26,5 ± 4,0 **
Gruppe II vor Östrogen n = 13	127 ± 46	7,2 ± 1,9	1,9 ± 0,2	34,9 ± 4,5
Gruppe III vor Östrogen n = 10	151 ± 45	6,8 ± 1,4	2,0 ± 0,4	34,9 ± 2,6
Gruppe II während Östr. n = 13	157 ± 41 *	10,8 ± 3,4 **	2,9 ± 0,4 **	26,8 ± 4,4 **
Gruppe III während Östr. n = 10	187 ± 45 **	9,1 ± 2,0 **	3,1 ± 0,4 **	26,1 ± 3,7 **
Gruppe IV vor Östrogen n = 15	133 ± 35	7,2 ± 1,8	2,1 ± 0,7	34,9 ± 2,8
Gruppe V vor Östrogen n = 8	149 ± 39	6,1 ± 1,2	1,9 ± 0,3	34,5 ± 5,3
Gruppe IV während Östr. n = 15	162 ± 43 *	10,7 ± 3,3 **	2,8 ± 0,4 **	27,7 ± 4,3 **
Gruppe V Während Östr. n = 8	164 ± 45	8,4 ± 1,9 **	2,9 ± 0,7 **	25,9 ± 5,0 **
Gruppe VI vor Östrogen n = 10	139 ± 40	6,9 ± 1,7	2,2 ± 0,9	35,6 ± 4,4
Gruppe VII vor Östrogen n = 13	138 ± 36	6,5 ± 1,5	1,9 ± 0,3	34,0 ± 3,5
Gruppe VI während Östr. n = 10	142 ± 61	9,6 ± 2,4 *	2,9 ± 0,4 *	26,5 ± 5,0 **
Gruppe VII während Östr. n = 13	170 ± 46 *	9,6 ± 3,0 **	2,9 ± 0,6 **	26,8 ± 4,2 **

TSH basal μE/ml	TSH ³ omin μE/ml	T ₄ Index	T ₄ /TBG	T ₃ /TBG
1,6 ± 1,3	12,1 ± 8,4	2,4 ± 0,8	3,5 ± 1,1	71,8 ± 29,3
1,7 ± 1,6	12,4 ± 9,0	2,6 ± 1,0	3,5 ± 1,0	56,6 ± 14,7 **
1,9 ± 1,4	12,4 ± 8,8	2,5 ± 0,9	3,9 ± 1,1	74,5 ± 21,0
1,3 ± 1,0	11,4 ± 8,7	2,3 ± 0,5	3,5 ± 0,9	75,9 ± 24,4
1,8 ± 1,4	12,6 ± 10,5	2,9 ± 1,1	3,7 ± 1,2	53,4 ± 10,0 **
1,9 ± 1,9	12,0 ± 6,6	2,3 ± 0,5	3,0 ± 0,7 ○	61,5 ± 12,9 ○
1,3 ± 0,6	9,7 ± 5,3	2,6 ± 0,8	3,7 ± 1,3	65,8 ± 20,5
2,0 ± 1,9	15,1 ± 11,7	2,1 ± 0,5	3,3 ± 0,8	79,9 ± 25,2
1,5 ± 1,5	9,5 ± 5,5	2,9 ± 1,0	3,9 ± 1,1	57,4 ± 15,9
1,9 ± 1,6	15,5 ± 12,3	2,1 ± 0,3	3,0 ± 0,6	59,0 ± 20,0 *
1,9 ± 1,6	9,2 ± 3,9	2,5 ± 0,8	3,5 ± 1,4	68,9 ± 29,5
1,2 ± 0,7	11,3 ± 7,2	2,2 ± 0,6	3,5 ± 0,9	73,0 ± 18,7
1,7 ± 1,3	12,9 ± 11,5	2,6 ± 0,9	3,5 ± 1,1	54,4 ± 11,5
1,7 ± 1,8	11,5 ± 5,9	2,5 ± 0,8	3,4 ± 0,9	61,7 ± 20,7

zu Tabelle 5 :

- Gruppe I = alle Probandinnen
Gruppe II = Probandinnen ohne Struma
Gruppe III = Probandinnen mit Struma
Gruppe IV = Probandinnen mit Kombinationspräparaten behandelt
Gruppe V = Probandinnen mit Sequenzpräparaten behandelt
Gruppe VI = Probandinnen mit einer Behandlungsdauer von 33 ± 11 Tagen
Gruppe VII = Probandinnen mit einer Behandlungsdauer von 98 ± 84 Tagen

Alle Parameter sind als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben ($\bar{x} \pm S$)

n = Anzahl der Probandinnen

* = grenzwertig signifikant

** = deutlich signifikant

o = Signifikanz aus dem Vergleich innerhalb einer Gruppe vor und während Behandlung grenzwertig signifikant; Signifikanz aus dem Vergleich zwischen ohne Struma / mit Struma während Behandlung.

5. DISKUSSION

5.1. Führt die Östrogeneinwirkung zu einem Schilddrüsenhormonmangel ?

Die Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 liegen im Serum gesunder Personen an drei verschiedene Trägerproteine gebunden vor. Thyroxin ist zu ca. 80 % an TBG gebunden und hat im Vergleich zu T_3 eine höhere Assoziationskonstante zu TBG (14, 15). Dieses Trägerprotein TBG bindet T_4 und T_3 äquimolar, so daß bei Veränderungen des TBG-Spiegels die Schilddrüsenhormonspiegel in Korrelation zum TBG-Spiegel ebenfalls verändert werden. Diese Tatsache muß bei der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik zur Vermeidung von Fehldiagnosen berücksichtigt werden. Daher sollte heute der T_4 /TBG-Quotient die Beurteilung des Gesamthormonspiegels und indirekter Bindungstests ersetzen (20).

Die TBG-Spiegel der hier untersuchten Probandinnen steigen während Östrogenbehandlung um ca. 50 % des Ausgangswertes an. T_4 und T_3 stiegen ebenfalls an, der Mittelwert des T_4 -Gesamtspiegels lag während der Östrogenbehandlung an der oberen Grenze, der Mittelwert der T_3 -Gesamtspiegel höher als die obere Grenze des Normalbereichs unbehandelter Personen. Daraus läßt sich schließen, daß bei der alleinigen Beurteilung der Gesamthormonspiegel bei diesen Frauen, insbesondere wenn die Schilddrüse vergrößert ist, die Differentialdiagnose zwischen regulärer Schilddrüsenfunktion, blander Struma und einer Hyperthyreose nicht möglich wäre.

Die Aufklärung dieser Veränderungen gelingt bei der Gegenüberstellung der Gesamthormonspiegel mit Methoden, die direkt oder indirekt Auskunft über die Trägerproteine geben, in erster Linie über das TBG. Umgekehrt proportional zum TBG-Anstieg fällt das Ergebnis des T_3 -in vitro-Tests ab, der Index des freien Schilddrüsenhormons ($T_4 \times T_3$ -in vitro) blieb während der Östrogenbehandlung innerhalb der Einzelgruppen konstant.

Auch der T_4 /TBG-Quotient veränderte sich nicht signifikant in den Einzelgruppen und ließ die gleichbleibende Schilddrüsenfunktion der Frauen erkennen.

Nach diesen Befunden war zu erwarten, daß die TSH-Spiegel ebenfalls konstant bleiben. Diese Erwartung wurde bestätigt, da sowohl die basalen TSH-Spiegel als auch der TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation unverändert blieben.

Aus diesen Befunden lassen sich folgende Schlüsse ableiten:

1. Bei normaler Schilddrüsenfunktion führt der Östrogeninduzierte TBG-Anstieg nicht zu einem meßbaren Anstieg des TSH-Spiegels als Ausdruck eines latenten Schilddrüsenhormonmangels, d.h., die Frauen bleiben euthyreot und entwickeln keine Struma.
2. Die hier applizierten Östrogendosen führen nicht zu einer erhöhten Empfindlichkeit des Hypophysenvorderlappens gegenüber TRH-Stimulation. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Befunden von RAMEY, WEEKE, ADAMS (1, 21, 28), aber in Übereinstimmung mit den Befunden von HERSHMAN, RUTLIN, FAGLIA, REYMOND und GUAL (6, 7, 11, 22, 24).

3. Da auch kein Unterschied der Ergebnisse bei Unterteilung der Patientinnen in zwei Gruppen mit einer mittleren Einnahmedauer von 33 ± 11 und von 98 ± 84 Tagen bestand, ist zu folgern, daß eintransitorischer TSH-Anstieg nur in einer frühen Phase der Östrogenwirkung unentdeckt geblieben sein könnte.
4. In dieser Hinsicht fand sich auch kein Unterschied in der Wirkung von Kombinations- und Sequenzpräparaten, der bei in etwa gleicher Östrogendosis pro Cyclus auch nicht zu erwarten war.

5.2. Östrogenwirkung bei Patientinnen mit blander Struma

Unter den Untersuchten fanden sich 10 Patientinnen, bei denen schon eine blande Struma zu Beginn der Untersuchung bestand. Diese Patientinnen hatten bereits vor Östrogentherapie etwas niedrigere T_4 -Spiegel und etwas höhere T_3 -Spiegel bei gleichen TBG-Spiegeln. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant und führten nicht zu unterschiedlichen T_4 /TBG- und T_3 /TBG-Quotienten. Dementsprechend waren auch die TSH-Spiegel in den beiden Gruppen gleich.

Während der Östrogentherapie waren die TBG-Anstiege in beiden Gruppen gleich. Bei der Kontrollgruppe ohne Schilddrüsenvergrößerung stieg der T_4 -Spiegel relativ stärker an, so daß der T_4 /TBG-Quotient signifikant höher war als bei Patientinnen mit einer Struma.

Vermutlich aufgrund der geringeren Bindung von T_3 an TBG fiel der T_3 /TBG-Quotient bei den Frauen ohne Struma signifikant ab, obwohl der Gesamt- T_3 -Spiegel unter der Östrogenwirkung ebenfalls signifikant angestiegen war. Im Gegensatz dazu war der T_3 /TBG-Quotient bei den Patientinnen mit einer Struma und initial höherem Gesamt- T_3 nur gering und nicht signifikant abgefallen. Die Patientinnen mit einer blanden Struma haben unter der Östrogenwirkung also als Ausdruck des etwas niedrigeren T_4 -Gesamtspiegels und der kompensatorischen T_3 -Mehrsekretion einen niedrigeren T_4 /TBG- und einen höheren T_3 /TBG-Quotienten als die Frauen ohne Schilddrüsenvergrößerung. Beim Vergleich des T_4 -Index während Behandlung kommt ebenfalls der geringere T_4 -Gesamtspiegel bei Frauen mit Struma gegenüber denen ohne Struma signifikant zum Ausdruck.

Diese funktionellen Unterschiede sind offensichtlich TSH-unabhängig und Ausdruck einer Autoregulation der Schilddrüse (12, 15), da sowohl die basalen TSH-Spiegel als auch die TSH-Antwort auf TRH-Stimulation in beiden Gruppen nahezu identisch ist. In diesem Zusammenhang möchte ich jedoch auf die Arbeit von PICKARDT (19) verweisen, die bei 20 % der Patientinnen einen erhöhten TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation bei blander Struma fand und diesen im Zusammenhang mit einer Wachstumsphase der Schilddrüse sieht, d.h., daß möglicherweise ein TSH-Anstieg erst erfolgt, wenn die kompensatorische T_3 -Mehrsekretion nicht mehr ausreichend ist, um einen bestehenden T_4 -Mangel auszugleichen. Dieses Faktum könnte durchaus bei östrogenbehandelten Struma-Patientinnen mit ausgeprägtem T_4 -Mangel zum Tragen kommen, wenn man die ohnehin initial höheren T_3 -Spiegel berücksichtigt, die unter Therapie weiter ansteigen.

Die Befunde dieser Untersuchung geben keinen Hinweis darauf, daß die Östrogendosen bei den gebräuchlichen oralen Contraceptiva ein Hypothyreoserisiko für Frauen mit normaler Schilddrüsenfunktion darstellen. Bei der geringen Anzahl der untersuchten Strumapatientinnen ergab sich ebenfalls kein Anhaltspunkt für ein größeres Strumarisiko im endemischen Jodmangelgebiet (8). Trotzdem sollte man in Betracht ziehen, daß sich bei Strumapatientinnen, die ihre Kompensationsmechanismen bereits voll ausschöpfen, der Übergang in eine "prä-klinische Hypothyreose" unter Östrogentherapie nicht ausschließen läßt.

Man sollte also bei erneutem Strumawachstum auch an Contraceptiva als Belastungsfaktor denken.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Wir gingen der Frage nach, ob die Behandlung mit Östrogenen zu einer funktionellen Mehrbelastung der Schilddrüse führt, die an einem Anstieg der TSH-Spiegel erkennbar wird. Als Folge des TBG-Anstiegs konnte zwar in allen Fällen der Anstieg der Gesamthormonspiegel von T_3 und T_4 mit den entsprechenden Veränderungen in einem indirekten Schilddrüsenhormonbindungstest (T_3 -in vitro-Test) gezeigt werden, im Mittel blieben jedoch sowohl die basalen als auch die TSH-Spiegel nach Stimulation mit TRH konstant.

Bei der getrennten Betrachtung von Probandinnen ohne bzw. mit Struma ließen sich die typischen Veränderungen der Jodmangelstruma - etwas erniedrigte T_4 -Gesamtspiegel und kompensatorisch erhöhte T_3 -Gesamtspiegel, bei normaler TSH-Sekretion in beiden Gruppen - aufzeigen.

Während Behandlung mit Östrogenen wurden diese Unterschiede noch deutlicher. Die T_4 -Gesamtspiegel der Strumapatientinnen stiegen nicht auf das Niveau der Kontrollgruppe unter Östrogen, während die T_3 -Gesamtspiegel relativ stärker anstiegen. Als Ausdruck dieses relativen T_4 -Mangels fiel der T_4 /TBG-Quotient während der Östrogenbehandlung bei den Probandinnen mit blander Struma im Gegensatz zu denen ohne Struma signifikant ab, während als Ausdruck der kompensatorischen Mehrsekretion bei Jodmangelstruma der T_3 /TBG-Quotient signifikant geringer abfiel als in der Vergleichsgruppe.

Diese Veränderungen liefen wohl alle auf der Basis der Autoregulation der Schilddrüse ab ohne Auswirkung auf die hypothalamisch-hypophysäre Regulation, da die TSH-Spiegel nach Östrogenbehandlung im Mittel konstant blieben. Eine Erschöpfung dieser Autoregulationsmechanismen, z.B. ein stärkerer T_4 -Mangel, könnte jedoch einen TSH-Anstieg zur Aufrechterhaltung der euthyreoten Stoffwechsellage notwendig machen und damit zu einem Strumawachstum führen.

Die erste Überprüfung der Östrogenwirkung erfolgte um den 30. Tag der Einnahme, somit könnte ein möglicher initialer TSH-Anstieg zur Aufsättigung der ansteigenden TBG-Spiegel mit Schilddrüsenhormonen nicht erfaßt worden sein. Spätere latente Schilddrüsenhormonmangelzustände mit TSH-Anstiegen sind nicht wahrscheinlich, da die um den 98. Tag untersuchten Probandinnen keinen Unterschied gegenüber denen mit Kurzzeitbehandlung erkennen ließen.

Die Betrachtungen zur Wirkung von Kombinations- bzw. Sequenzpräparaten auf die Schilddrüsenfunktion zeigten keine unterschiedlichen Ergebnisse. Nach diesen Untersuchungen an gesunden jungen Frauen ergibt sich kein Anhalt dafür, daß die Behandlung mit östrogenhaltigen Contraceptiva ein faßbares Strumarisiko darstellt.

7. LITERATUR

1. ADAMS, L., F. MALOOF; The Effect of Estrogens on the Serum Level of Thyrotropic Hormone in Humans
J. Clin. Invest. 49, 1a, (1970)
2. ALFORD, F. P., H.W.G. BAKER, H. G. BURGER, D. M. de KRETZER, B. HUDSON, W. JOHNS, J. P. MASTERTON, Y. C. PATELL, G. C. RENNEY
Temporal Patterns of Integrated Plasma Hormones
J. Clin. Endocr. Metab. 37, 841 (1973)
3. BOTTERMANN, P.; Beeinflussung endokriner Parameter durch Ovulationshemmer
Internist 13, 293 (1972)
4. BOWERS, C., H. G. FRIESEN, P. HWANG, H. J. GUYDA, K. FOLKERS; Prolactin and Thyrotropin Release in Man By Synthetic Pyroglutamyl-Histidyl-Prolinamide
Biochem. Biophys. Res. Comm. 45, 1033 (1971)
5. ERHARDT, F., J. MARSCHNER, R. C. PICKARDT, P. C. SCRIBA; Verbesserung und Qualitätskontrolle der radioimmunologischen Thyreotropin-Bestimmung
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 11, 381 (1973)
6. FAGLIA, G., P. BECK-PECCOZ, C. FERRARI, B. AMBROSI, A. SPADA, P. TRAVAGLINI; Enhanced Plasma Thyrotropin Response to Thyrotropin-Releasing Hormone Following Oestradiol Administration in Man
Clin. Endocr. 2, 207 (1973)
7. GUAL, C., A. J. KASTIN, A. V. SCHALLY; Clinical Experience with Hypothalamic Releasing Hormones
Recent Progr. Hormone Res. 28, 173 (1972)
8. HABERMANN, J., H. G. HEINZE, K. HORN, R. KANTLEHNER I. MARSCHNER, J. NEUMANN, P. C. SCRIBA
Alimentärer Jodmangel in der Bundesrepublik Deutschland
Dtsch. med. Wschr. 100, 1937 (1975)

9. HEINEMANN, G.; Plasmaeisen, Serumkupfer und Serumzink unter der Therapie mit Ovulationshemmern
Med. Klin. 69, 892 (1974)
10. HERMANN, J., H. J. RUSCHE, H. J. KRÖLL, P. PILGER, H. L. KRÜSKEMPER; Free Triiodthyronin (T_3) - and Thyroxine (T_4) Serum Levels in Old Age
Horm. Metab. Res. 6, 239 (1974)
11. HERSHMAN, J. M., J. A. PITTMAN; Control of Thyrotropin Secretion in Man
New Engl. J. Med. 285, 997 (1971)
12. HORN, K., D. KOEPPEN, C. R. PICKARDT, P. C. SCRIBA
Normalisierung des T_3/T_4 Quotienten im Serum bei Strumapatienten unter Kaliumjodid: Ein Beispiel der Autoregulation der Schilddrüse
Klin. Wschr. 53, 94 (1975)
13. HORN, K., J. HENNER, O. A. MÜLLER, P. C. SCRIBA
Mechanisierte Hormon-Analytik mittels simultaner Säulenchromatographie
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 13, 173 (1975)
14. HORN, K., Th. KUBICZEK, C. R. PICKARDT, P. C. SCRIBA
Thyroxin-bindendes Globulin
Präparation, radioimmunologische Bestimmung und klinisch-diagnostische Bedeutung
Klin. Wschr. 55, 881 (1977)
15. HORN, K.; Triiodthyronin (T_3). Zur Bestimmung und pathophysiologischen Bedeutung
Habilitationsschrift
Urban und Schwarzenberg (1976), München, Berlin, Wien
16. LUDWIG, H.; Nebenwirkungen von Ovulationshemmern auf Blutgerinnung, Kreislauf und Stoffwechsel
Internist 13, 286 (1972)
17. ODELL, W. D., J. F. WILBER, W. E. PAUL;
Radioimmunoassay of Thyrotropin in Human Serum
J. Clin. Endocr. Metab. 25, 1179 (1965)
18. PICKARDT, C. R.; Stimulation der TSH-Sekretion durch TRH: Diagnostische Bedeutung und pathophysiologische Folgerungen
Habilitationsschrift
Med. Fakultät der Universität München (1972)

19. PICKARDT, C. R., F. ERHARDT, J. GRÜNER, K. HORN, P. C. SCRIBA; Stimulation der TSH-Sekretion durch TRH bei blander Struma: Diagnostische Bedeutung und pathophysiologische Folgerungen
Klin.Wschr. 50, 1134 (1972)
20. PICKARDT, C. R., M. BAUER, K. HORN, Th. KUBICZEK, P. C. SCRIBA; Vorteile der direkten Bestimmung des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG) in der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik
Internist 18, 538 (1977)
21. RAMEY, J. N., G. N. BURROW, R. J. POLACKWICH, R. K. DONABEDIAN; The Effect of Oral Contraceptive Steroids on the Response of Thyroid-Stimulating Hormone to Thyrotropin-Releasing Hormone
J. Clin. Endocr. Metab. 40, 712 (1975)
22. REYMOND, M., Th. LEMARCHAND-BERAUD; Effect of Oestrogens on Prolactin and Thyrotropin Responses to TRH in Women During the Menstrual Cycle and Under Oral Contraceptive Treatment
Clin. Endocr. 5, 429 (1976)
23. REFETOFF, S., V. S. FANG, J. S. MARSHALL, N. J. ROBIN; Metabolism of TBG in Man
J. Clin. Invest. 57, 485 (1976)
24. RUTLIN, E., E. HAUG, P. A. TORJESEN; Serum Thyrotropin, Prolactin and Growth Hormone, Response to TRH During Oestrogen Treatment
Acta Endocrinol. (Kbh) 84, 23 (1977)
25. SANCHEZ-FRANCO, F., M. D. GARCIA, L. CACICEDO, A. MARTIN-ZURRO, F. ESCOBAR DEL REY
Influence of Sex Physique of the Menstrual Cycle on Thyrotropin Response to Thyrotropin-Releasing Hormone
J. Clin. Endocr. Metab. 37, 736 (1973)
26. SNYDER, P. J., R. D. UTINGER; Response to Thyrotropin Releasing Hormone TRH in Normal Man
J. Clin. Endocr. 34, 380 (1972)

27. WEBSTER, B. R., A. R. GUANSING, J. C. PAICE
Absence of Diurnal Variation of Serum TSH
J. Clin. Endocr. 34, 899 (1972)
28. WEEKE, J., A. P. HANSEN; Serum TSH and Serum T₃
Levels During Normal Menstrual Cycles and
During Cycles on Oral Contraceptives
Acta Endocrinol. (Kbh) 79, 431 (1975)
29. WEINDLING, H., J. B. HENRY; Laboratory Test Results
Altered by "The Pill"
J. Amer. Med. Ass. 292, 1762 (1974)

LEBENS LAUF

Am 6. 9. 1950 wurde ich als einzige Tochter meiner Eltern, Werner Ladwig, Kaufmann, und seiner Ehefrau Dr. Elisabeth Ladwig, Ärztin, in Passau geboren. Von 1956 - 1960 besuchte ich die Nikola-Volksschule in Passau.

Nach Abschluß des neusprachlichen Zweiges des Gisela-Gymnasiums in Passau mit dem Abitur am 28. Juni 1969 begann ich in München das Studium der Naturwissenschaften.

1970 wechselte ich zum Studium der Medizin über.

1971 legte ich in München die naturwissenschaftliche Vorprüfung und 1972 die ärztliche Vorprüfung ab.

1973 begann ich bei Frau Priv.Doiz.Dr.med.Renate C. Pickardt, Endokrinologische Arbeitsgruppe der II.med. Klinik der Ludwig Maximilians-Universität München mit den Untersuchungen zu dieser Dissertation.

Am 3. März 1976 schloß ich mein Studium mit Ablegung des Staatsexamens ab.

Ab 1. Mai 1976 war ich 4 Monate als Medizinalassistentin in der I. Chirurgischen Abteilung des Schwabinger Krankenhauses tätig. Anschließend war ich ab 1.Nov.76 8 Monate in der II. Med. Klinik der Universität München als Medizinalassistentin beschäftigt.

Am 6. Juli 1977 erhielt ich meine Approbation.

